

DR. ROLF-DIETER FLACCUS

PATENTANWALT  
EUROPEAN PATENT ATTORNEY

Patentanwalt Dr. R.D. Flaccus 50389 Wesseling Bussardweg 10

Europäisches Patentamt  
Erhardtstr. 27

D-80298 München

BUSSARDWEG 10  
D-50389 WESSELING  
TELEFON (0 22 36) 89 33-0  
TELEFAX (0 22 36) 89 33 33Datum: 04.03.2004  
FI/es**Internationale Patentanmeldung PCT/EP 03/05614**  
**Anmelder: MÜLLER-SCHULTE, Detlef P.**

Auf den Bescheid nach Regel 66 PCT vom 09.02.2004:

1. Geänderte Patentansprüche

Zur Berücksichtigung der im Bescheid enthaltenen Anmerkungen werden hiermit geänderte Patentansprüche Nr. 1 bis 45 eingereicht (beigefügte Ersatzseiten 36, 40-45), die an die Stelle der ursprünglich eingereichten Ansprüche treten und der weiteren Prüfung zugrunde gelegt werden sollen.

Anspruch 1: Die Angabe "oder durch Energiezufuhr" wird gestrichen.

Ansprüche 2 bis 22: unverändert.

Anspruch 23: "Wirksubstanzen" wurde durch "mindestens eine Wirksubstanz" ersetzt (gestützt auf die Beschreibung, S. 27, letzter Abs.). Zusätzlich wurde das Merkmal aufgenommen, welches besagt, daß die eingekapselte Wirksubstanz durch Einwirkung eines magnetischen Feldes aus dem Polymer in die Umgebung freisetzbar ist (s. ursprüngliche Ansprüche 23 und 44, sowie die Beschreibung, S. 27-29).

Anspruch 25: gestrichen; die nachfolgenden Ansprüche wurden entsprechend umnummeriert.

Anspruch 39 (vorher 40): Die bevorzugte Verfahrensvariante wurde zusätzlich aufgenommen ("vorzugsweise ...."); siehe Beispiel 3 (S. 34-35).

Anspruch 43 beruht auf dem ursprünglichen Anspruch 44 und ist jetzt auf ein "Verfahren zur Freisetzung von Wirkstoffen ... " gerichtet (statt bisher: "Verfahren zur Herstellung"). Siehe Beschreibung, S. 27-29).

Anspruch 44 (neu) betrifft die erfindungsgemäßen Verfahren, mit denen die genannten Polymere oder Partikel mit Hilfe eines Magnetfeldes hinsichtlich ihrer physikalischen Struktur verändert werden, oder die eine Erwärmung oder Erhitzung der Polymere oder Partikel bewirken (s. Beschreibung, S. 25-27; 29-30).

Anspruch 45 wurde durch die Angabe ergänzt, daß einzelnen Verwendungen jeweils unter Anwendung eines Magnetfeldes erfolgen.

## 2. Neuheit / erfinderische Tätigkeit

### a) Erzeugnisansprüche 1 - 24

Thermosensitive Polymere, deren physikalische Struktur durch magnetische Induktion veränderbar ist, sind durch keine der im internationalen Recherchenbericht genannten Entgegenhaltungen offenbart oder nahegelegt worden. Insbesondere sind keine thermosensitive Polymere beschrieben oder nahegelegt worden, deren physikalische Struktur unter dem Einfluß eines Magnetfeldes in der Weise veränderbar ist, daß in den Polymeren eingekapselte Wirkstoffe freigesetzt werden (vgl. Anspruch 23). Die Veränderung der physikalischen Struktur kann auch eine Änderung der geometrischen Form, beispielsweise Vergrößerung oder Verkleinerung, bedeuten (Ansprüche 7, 9).

Bei den in D1 bis D3 offenbarten Polymeren wird keine durch magnetische Induktion hervorrufbare Strukturveränderung beschrieben. Die in D1 bis D3 beschriebenen Partikel werden entweder mit Hilfe eines Polymerisationsfällungsverfahrens (D2) oder mittels Emulsionspolymerisation hergestellt. Infolgedessen weisen sie – im Unterschied zu den Polymeren der vorliegenden Anmeldung – eine kompakte Struktur auf, die eine Einkapselung von Biomolekülen nicht zuläßt; vielmehr müssen diese Biomoleküle durch kovalente Bindungen an die Träger gebunden wer-

den, so daß eine Freisetzung dieser Wirkstoffe unter Einwirkung eines magnetischen Feldes nicht möglich ist.

Bei den in D1 und D3 beschriebenen Partikeln handelt es sich um Komposit-Partikel oder Core-Shell-Partikel, die einen Kern aus Polystyrol aufweisen, worin die Magnetitpartikel einpolymerisiert sind. Diese Partikel unterscheiden sich deshalb schon in struktureller Hinsicht von den Partikeln der vorliegenden Erfindung. Bei den in den Beispielen beschriebenen Partikeln handelt es sich nicht um Core-Shell-Partikel.

Die Entgegenhaltungen D1 bis D3 (Reihenfolge der Numerierung wie im internationalen Recherchenbericht) betreffen Partikel, auf deren Oberfläche Biomoleküle kovalent gebunden sein können; diese sind aber nicht freisetzbar, erst recht nicht durch magnetische Induktion.

D4 betrifft Nanopartikel mit einem Styrol-Polymerkern, der einen Farbstoff enthält. Eine durch magnetische Induktion hervorrufbare Strukturveränderung, insbesondere eine Freisetzung des Farbstoffs, ist nicht beschrieben. Die Partikel enthalten keine magnetischen oder metallischen Kolloide.

D5 und D6 betreffen völlig andersartige Partikel, bei denen die Wirkstofffreisetzung durch elektromagnetische Strahlung (IR) bzw. mittels Ultraschall bewirkt wird.

D5 offenbart thermosensitive Hydrogel-Träger, in die Goldkolloide eingekapselt sind; eine Anregung über ein Magnetfeld ist hier nicht möglich, im Gegensatz zu den vorliegend beanspruchten Polymeren und Partikeln. Die Anwendung von IR-Strahlung ist mit verschiedenen Nachteilen behaftet, die die therapeutischen Einsatzmöglichkeiten stark einschränken (z. B. geringe Eindringtiefe im Körpergewebe).

D6 bezieht sich auf Liposomen bzw. Nanovesikel, die durch Ultraschallstimulation zur Wirkstoffabgabe veranlaßt werden können. Diese Funktionsweise unterscheidet sich grundsätzlich von der vorliegenden Erfindung. Die Anwendung von Ultraschall zur Wirkstofffreisetzung im Körper ist zudem aus verschiedenen Gründen nachteilig (z. B. zu geringe Eindringtiefe, unkontrollierbare Aufheizeffekte).

## b) Verfahrensansprüche 25-44

Ansprüche 25 und 26 betreffen Herstellungsverfahren, bei denen die Polymerisation in einer Dispersion durchgeführt wird, die eine mit Wasser nicht mischbare organische Phase enthält ("inverse Suspension"; vgl. Beschreibung, S. 13, vorletzter Abs.). Vorteilhaft ist hierbei vor allem der geringe Zeitaufwand.

Bei den in D1 bis D4 beschriebenen Verfahren findet die Polymerisation in wässrigen Dispersionen statt; die Verwendung einer mit Wasser nicht mischbaren organischen Phase ist nicht beschrieben.

Gemäß D3 (und D1) erfolgt die Herstellung durch eine Zweistufen-Polymerisation, wobei zuerst die Magnetkolloide in Polystyrol eingekapselt werden und im zweiten Schritt die Einkapselung mit dem thermosensitiven Polymer erfolgt. Bei der Herstellung wird als zunächst ein vorpolymerisierter Polystyrolkern benötigt; die mit diesen Verfahren erhaltenen Partikel sind Komposit-Partikel bzw. Core-Shell-Partikel. Diese Partikel unterscheiden sich somit in verfahrenstechnischer wie auch in struktureller Hinsicht von den nach den erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Partikeln.

Auch bei D4 werden Styrol-Polymerkerne als Ausgangsmaterial verwendet; hierbei handelt es sich jedoch nicht um magnetische Partikel.

D5 und D6 betreffen andersartige Partikel und Herstellungsverfahren; der Herstellungsprozeß nach D5 ist äußerst nachteilig, da er sehr zeitaufwendig ist (12 h).

Anspruch 39 betrifft ein Verfahren zur Einkapselung von Wirksubstanzen, wobei diese Substanzen der Monomerenlösung beigemischt werden. Ein derartiges Verfahren ist in den genannten Entgegenhaltungen nicht beschrieben worden. Nach D1 - D3 werden Biomoleküle nachträglich an die Oberfläche von Partikeln gekoppelt; nach D4 werden Styrol-Polymerkerne als Ausgangsmaterial verwendet, die bereits einen Inhaltsstoff (Farbstoff) enthalten.

Ansprüche 43 und 44: Verfahren zur Wirkstofffreisetzung aus thermosensitiven Partikeln sind in keiner der genannten Entgegenhaltungen beschrieben worden; dasselbe trifft auf die Verwendung eines Magnetfeldes zum Herbeiführen einer Strukturveränderung oder zum Erwärmen der genannten Partikel zu.

c) Verwendungsanspruch 45

Die beanspruchten Verwendungen beruhen auf der Anwendung eines Magnetfeldes in Verbindung mit den genannten Partikeln, woraus sich die in der Beschreibung erwähnten Vorteile ergeben. Derartige Anwendungsmöglichkeiten sind im Stand der Technik nicht bekannt gewesen. Nach D1 bis D3 dient die Anwesenheit der Magnetkolloide lediglich dazu, das Abtrennen dieser Partikel aus flüssigen Medien zu erleichtern. Die in D4 bis D6 beschriebenen Partikel sind nicht unter Einwirkung eines Magnetfeldes in ihrer Struktur veränderbar.

3. Zusammenfassung

Aufgrund der vorstehend erörterten Unterschiede zum genannten Stand der Technik wird deshalb die Auffassung vertreten, daß die in den hiermit vorgelegten geänderten Patentansprüchen definierten Gegenstände das Erfordernis der Neuheit und erfinderischen Tätigkeit erfüllen.

Ferner wird die Erstellung eines weiteren Prüfungsbescheids beantragt.

Vertreter



Anlagen:

– Geänderte Ansprüche Nr. 1-45 (Ersatzseiten 36, 40-45; insgesamt 7 S.)